Journal of Applied and Computational Sciences in Mechanics, 36, 1, 2024. (61-76)

Ferdowsi University of Mashhad

Journal of Applied and Computational Sciences in Mechanics

Page Journal: mechanic-ferdowsi.um.ac.ir

Society of Manufacturing Engineering of Iran

Experimental and Theoretical Investigation of Young's Modulus of Breast Cancer Tissue (MCF-10) Using Different Cantilevers of Atomic Force Microscope

Research Article

Moein Taheri[1], Ali Jabbari[2], Zahrasadat Eghdami[3], Hamed Faraji[4], Nima Rahmani[5]

DOI:10.22067/jacsm.2023.83806.1196

1. Introduction

The uncontrolled growth of cells causes a cancerous mass in the body. Mechanical properties play an important role at different scales in biological issues. Identifying the mechanical properties of unknown cells, bacteria, and viruses is of high importance in finding a way to treat incurable diseases, including cancers. The MCF10 cancer tissue displacement and theoretical simulation of cancer tissue using the Hertz contact model have been studied using an atomic force microscope and three different types of cantilevers with rectangular, V-shaped, and dagger geometries. The current research is novel in terms of using three types of cantilevers with different geometries to achieve a more accurate modulus of elasticity and apply less force in order not to damage the tissue.

2. Results

In this section, Young's modulus of MCF-10 cancer tissue is estimated with the results obtained from the experimental test based on the atomic force microscope using three geometries of rectangular, V-shaped, and dagger-shaped cantilevers. Moreover, in order to ensure the obtained results, the findings of the experiments are compared, and theoretical simulations are discussed. According to Figure 1, the force-depth diagram of penetration resulting from breast cancer cell displacement is shown for all three cantilever geometries, including rectangular, V-shaped, and dagger, where the force is in nano-newtons and the depth of needle penetration is in nanometers. During the loadings, the tests were performed five times and the average results were plotted. In addition to achieving a more accurate Young's modulus, the reason for using three different cantilever geometries was to choose the right cantilever in order not to damage the tissue. As the loading force increases, the penetration depth rises. To prevent the destruction of cancer cells, appropriate loading should be selected based on the biological particle and the allowed indentation depth should be taken into account.

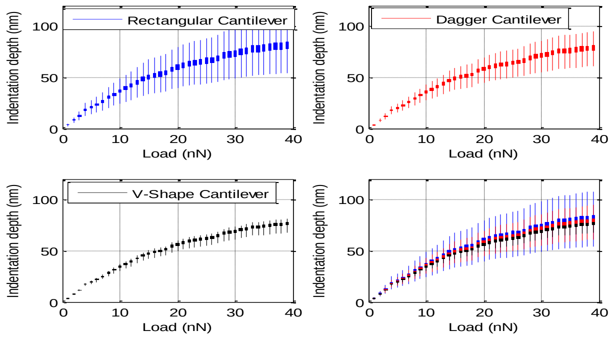
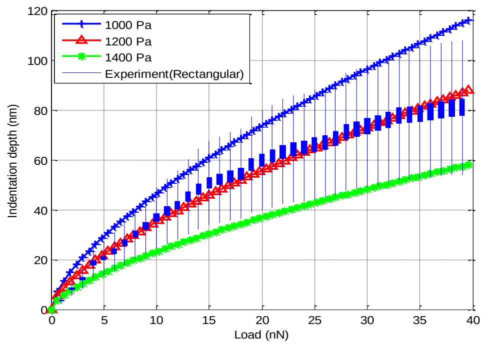


Figure 1. Force-penetration depth diagram for three columns with rectangular, V-shaped, and dagger geometries

Figure 2 shows the Young's modulus of breast cancer cells extracted using rectangular, dagger, and V-shaped cantilevers. In figures 2-a, 2-b, and 2-c, the ranges of Young's modulus were considered 1000-1400, 1120-1320, and 1200-1250 pascals, respectively.



(a)

*Manuscript received: August 7, 2023. Revised, August 30, 2023, Accepted, September 27, 2023.

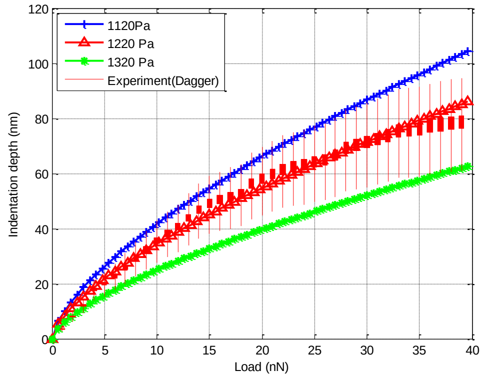
[1] Corresponding author, Associate Professor of Mechanical Engineering, Arak University, Arak, Iran.
Email: m-taheri@araku.ac.ir

[2] Associate Professor of Mechanical Engineering, Arak University, Arak, Iran.

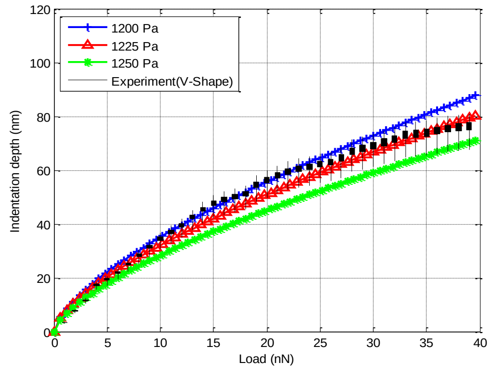
[3] M.Sc. Mechanical Engineering, Arak University, Arak, Iran.

[4] M.Sc. Mechanical Engineering, Arak University, Arak, Iran.

[5] M.Sc. Mechanical Engineering, Arak University, Arak, Iran.



(b)



(c)

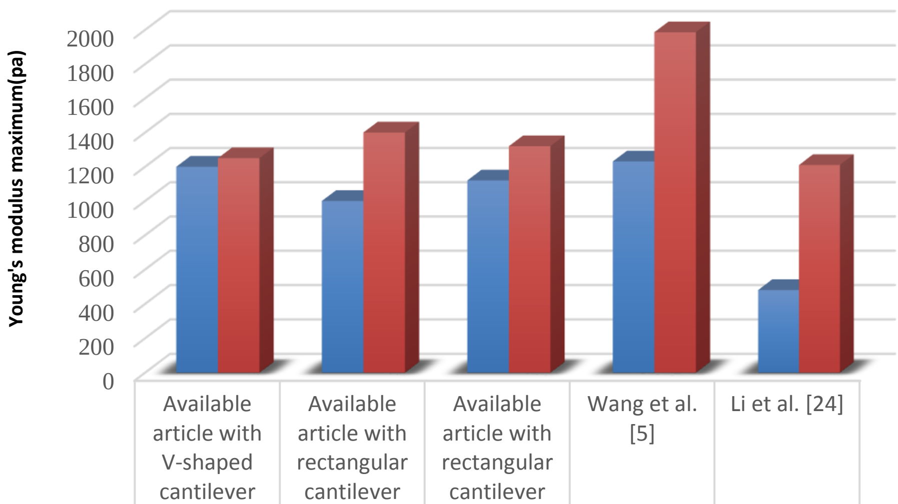
Figure 2. Experimental and theoretical comparison of Young's modulus of breast cancer tissue using (a) rectangular, (b) dagger, and (c) V-shaped cantilevers

3. Verification

The geometry of the V-shaped cantilever shows a more accurate Young's modulus than the other two geometries. Therefore, in this section, in order to check the available data, the value of Young's modulus obtained in this research with the V-shaped beam has been compared with references [5] and [24]. An atomic force microscope was used in all the results. As could be seen from the obtained results, considering the V-shaped column in this article, the experimental results are more precise within the range of the theoretical findings and between the values of 1200-1250 pascals. Figure 3 compares the minimum and maximum values of Young's modulus of breast cancer tissue considering other studies.

5. Conclusion

In this research, using an atomic force microscope, three-dimensional images of MCF-10 breast cancer tissue were extracted to estimate the geometric shape of the tissue. In addition, graphs of the penetration depth of the atomic force microscope needle in the tissue according to the force applied to it using three geometries of rectangular, V-shaped, and dagger-shaped cantilevers were obtained to determine Young's modulus. The cell geometry is assumed to be spherical. Young's modulus of MCF-10 cancer tissue was extracted by examining the graphs obtained from the experimental results and comparing them with simulations. Simulations were performed for all three cantilever geometries using the Hertz contact model and the obtained results showed that since the V-shaped cantilever exerts less force on the tissue, this will result in a more accurate prediction of the Young's modulus of the breast cancer tissue. The range of Young's modulus for the V-shaped cantilever was more accurate than the other two geometries, which led to the accurate detection of cancerous tissues and the differentiation of healthy and cancerous tissues.



	Available article with V-shaped cantilever	Available article with rectangular cantilever	Available article with rectangular cantilever	Wang et al. [5]	Li et al. [24]
Minimum Young's modulus	1200	1000	1120	1231/07	480
Maximum Young's modulus	1250	1400	1320	1985/72	1210

Figure 3. Validation charts

علوم کاربردی و محاسباتی در مکانیک

http://mechanic-ferdowsi.um.ac.ir

بررسی تجربی و تئوری مدول یانگ بافت سرطانی سینه (MCF-10) با استفاده از تیرک‌های مختلف میکروسکوپ نیروی اتمی*

مقاله پژوهشی

معین طاهری[۱] علی جباری[۲] زهرا سادات اقدامی[۳] حامد فرجی[۴] نیما رحمانی[۵]

DOI: 10.22067/jacsm.2023.83806.1196

چکیده امروزه میکروسکوپ نیروی اتمی کاربردهای مختلفی در ساخت قطعات ریز مقیاس و بررسی خواص مکانیکی آن‌ها دارد. مطالعه خواص مکانیکی بافت‌ها می‌تواند به عنوان عاملی مهم برای تشخیص زودهنگام سرطان و کمک به روش‌های جدید درمانی در نظر گرفته شود. روش‌های مختلفی برای تشخیص بافت‌های سرطانی وجود دارد که یکی از این راه‌ها بررسی مدول یانگ بافت است. یکی از جدیدترین روش‌ها برای استخراج مدول یانگ در بافت‌های بیولوژیکی استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی است. در این مطالعه، ابتدا از میکروسکوپ نیروی اتمی به‌منظور استخراج مدول یانگ بافت سرطانی سینه MCF-10 با استفاده از سه تیرک مختلف با هندسه‌های مستطیلی، وی-شکل و خنجری استفاده شده است. با توجه به تصاویر به دست آمده توسط میکروسکوپ نیروی اتمی، هندسه سلول کروی در نظر گرفته شد. نمودار نیرو- عمق نفوذ با میانگین‌گیری نتایج تجربی برای هر کدام از تیرک‌ها به طور مجزا رسم شد. در آخر مدول یانگ بافت سرطانی سینه برای سه تیرک با هندسه‌های مستطیلی، وی-شکل و خنجری با مدل تماسی هرتز استخراج شده است. با مقایسه نتایج تجربی و تئوری و با تغییر محدوده مدول یانگ فرضی برای هر سه هندسه تیرک‌ها، مشاهده شد که، استفاده از تیرک وی-شکل به دلیل اعمال نیروی کمتر به بافت، محدوده دقیق‌تری از مدول یانگ را پیش‌بینی می‌کند. مدول یانگ بافت سرطانی با استفاده از تیرک وی-شکل بین ۱۲۰۰ تا ۱۲۵۰ پاسکال در نظر گرفته شد.

واژه‌های کلیدی میکروسکوپ نیروی اتمی، بافت سرطانی MCF-10، تیرک مستطیلی، تیرک خنجری، تیرک وی- شکل.

Experimental and Theoretical Investigation of Young's Modulus of Breast Cancer Tissue (MCF-10) Using Different Cantilevers of Atomic Force Microscope

Moein Taheri Ali Jabbari Zahrasadat Eghdami Hamed Faraji Nima Rahmani

Abstract *Today, the atomic force microscope has various applications in the manufacture of small-scale parts and the study of their mechanical properties. The study of mechanical properties of tissues can be considered as biomarkers for early detection of cancer and help in new treatments. There are diferent ways to detect cancerous tissues, and one of these ways is to check Young's modulus of the tissue. One of the most recent methods for extracting Young's modulus in biological tissues is the use of atomic force microscopy. In this study, atomic force microscope was first used to extract Young's modulus of MCF-10 breast cancer tissue using 3 different cantilevers with rectangular, V-shaped and dagger geometries. The geometry of the cell was also assumed to be spherical according to the images obtained by atomic force microscopy. The force- indentation depth diagram was plotted by averaging the experimental results for each of the cantilevers separately. Finally, Young's modulus of breast cancer tissue for 3 cantilevers with rectangular, V-shaped and dagger geometries is extracted with Hertz contact model. By comparing the experimental and theoretical results and by changing the assumed range of Young's modulus for all 3 geometries of the cantilevers, it was observed that the use of V-shaped cantilever predicts a more accurate range of Young's modulus due to applying less force to the tissue. Young's modulus of breast cancer was considered between 1200 and 1250 (Pa) using V-shaped cantilevers.*

Key Words Atomic force microscope, MCF-10 cancer tissue, Rectangular cantilevers, Dagger cantilevers, V-shaped cantilevers

* تاریخ دریافت مقاله ۱۴۰۲/۵/۱۶ و تاریخ پذیرش آن ۱۴۰۲/۷/۵می‌باشد.

(۱) نویسنده مسئول، دانشیار، مهندسی ساخت و تولید، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه اراک، اراک.

Email: m-taheri@araku.ac.ir

(۲) دانشیار، مهندسی ساخت و تولید، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه اراک، اراک.

(۳) کارشناسی ارشد، مهندسی ساخت و تولید، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه اراک، اراک.

(۴) کارشناسی ارشد، مهندسی ساخت و تولید، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه اراک، اراک.

(۵) کارشناسی ارشد، مهندسی ساخت و تولید، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه اراک، اراک.

مقدمه

رشد غیر قابل کنترل سلول‌ها موجب ایجاد توده سرطانی در بدن می‌شود. خواص مکانیکی نقش مهمی را در مقیاس‌های مختلف در مباحث زیست‌شناسی ایفا می‌کنند. شناسایی خواص مکانیکی سلول‌ها، باکتری‌ها، ویروس‌های ناشناخته نقش مهمی را در یافتن راهی برای درمان بیماری‌های غیر قابل درمان از جمله انواع سرطان‌ها دارد. به دلیل افزایش روزافزون بروز سرطان سینه و اهمیت تشخیص و درمان آن، شناخت کامل سلول سالم و سرطانی از اهمیت بالایی برخوردار است. ابزارهای مختلفی برای اندازه‌گیری ویژگی‌های مختلف سلول بیولوژیکی وجود دارند، که یکی از آن‌ها ابزار میکروسکوپ نیروی اتمی می‌باشد. بسیاری از محققان تلاش کرده‌اند تا تصاویر نانوذرات را به دست آورند و خواص آن‌ها را شناسایی کنند.

طاهری و میرزالو [1] با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی (Atomic force microscopy) و با روش نانومنیپولیشن به مطالعه سلول MCF-10 پرداخته‌اند. مدل‌های تماسی چانگ، چن و بر یک از مدل‌های مورد استفاده در شبیه‌سازی انجام شده می‌باشند. در نهایت با شبیه‌سازی‌های صورت گرفته مدول یانگ ۱۲۰۰ پاسکال برای این سلول در نظر گرفته شده است. همچنین با در نظر گرفتن مقایسه‌های صورت گرفته با کار تجربی، مدل تماسی چن به عنوان مدل مطلوب برای استخراج خواص سلولی معرفی شده است.

طاهری و میرزالو [2] به نانومنیپولیشن سلول سرطانی سینه ام‌سی‌اف–۷ با هدف یافتن مدول یانگ بافت، با میکروسکوپ نیروی اتمی به صورت تجربی پرداخته‌اند. پس از استخراج نتایج تجربی به مدل‌سازی و محاسبه نیرو و زمان بحرانی با در نظر گرفتن مدل‌های تماسی مختلف از جمله مدل تماسی هرتز، پیتی و سی‌ااس، پرداخته‌شده است. با توجه به مقایسه نتایج تجربی و شبیه‌سازی انجام‌شده، مدول یانگ سلول سرطانی سینه ام‌سی‌اف–۷ در محدوده‌ی ۸۰۰ پاسکال به دست آمده است. همچنین مدل تماسی سی‌ااس تطابق بیشتری با نتایج تجربی داشته است.

گایدو و همکاران [3] به بررسی خواص مکانیکی دو سلول سالم و سرطانی سینه پرداخته‌اند. آن‌ها دو نوع سلول سالم و سرطانی را بین میکرو الکترودها از طریق اعمال نیروهای دی‌الکتروفورتیک کشیده‌اند. تجزیه و تحلیل دقیق سلول‌ها نشان داد که تفاوت در پاسخ کششی به دلیل خواص مکانیکی خاص سلول است. از طریق افزودن یک سم مخصوص اکتین و یک میکروتوبول به سلول‌ها، تفاوت در ساختار میکروتوبولی دو نوع سلول به عنوان علت اصلی رفتار مشاهده شده شناسایی شده است.

طاهری و همکاران [4] به منظور بررسی خواص مکانیکی بافت سرطانی سینه از ابزار میکروسکوپ نیروی اتمی در طی فرایند نانومنیپولیشن استفاده کرده‌اند. با بررسی تغییرات ناشی از نیرو–جابه‌جایی (Manipulation)، نمودارهای نیرو و عمق نفوذ برحسب زمان ترسیم شده‌اند. همچنین با توجه به اهمیت، تماس ذرات در ابعاد نانو و با در نظر گرفتن مدل تماسی تاتارا و هندسه بافت سرطانی سینه، شبیه‌سازی‌هایی در جهت استخراج مدول یانگ انجام شده است. همچنین به منظور بررسی میزان تطابق نتایج حاصل از شبیه‌سازی فرایند جابه‌جایی مبتنی بر میکروسکوپ نیروی اتمی، آزمایش‌های تجربی انجام شده و نمودار تجربی نیز ترسیم شده است. در نهایت با مقایسه‌های صورت گرفته و با در نظر گرفتن مدل تماسی تاتارا، محدوده ۲ تا ۲/۵ کیلو پاسکال برای مقدار بافت سرطانی سینه محاسبه شده است.

وانگ و همکاران [5] از میکروسکوپ نیروی اتمی و با در نظر گرفتن مدل تماسی هرتز برای توصیف و مقایسه نانو ساختار سطحی و ویسکوالاستیسیته رده‌های مختلف سلولی سینه استفاده کرده‌اند. نتایج نشان داد که سلول‌های سرطانی سینه MCF-7 ساختار اسکلت سلولی رشته‌ای نامنظم‌تری را با افزایش زبری غشا در مقایسه با سلول‌های خوش‌خیم سینه MCF-10A نشان می‌دهند. یافته‌های حاصل از این پژوهش بینش‌های جدیدی را در مورد تغییرات بیوفیزیکی سلول‌ها در طول تبدیل تومور ارائه کرده است، همچنین پیشنهاد شده که می‌توان از آن برای تشخیص زودهنگام سرطان در سطح تک‌سلولی استفاده کرد.

لی و همکاران [6] با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی ابتدا، خواص الاستیک و ویسکوالاستیک سلول‌های سالم سینه و سلول‌های سرطانی سینه را اندازه‌گیری کرده، در این پژوهش تفاوت قابل توجهی در مدول یانگ و زمان‌های بحرانی بین سلول‌های سالم و سرطانی سینه نشان داده شده است. سپس تفاوت‌های قابل توجهی در توپوگرافی سلولی بین سلول‌های سالم و سرطانی سینه نیز با تصویربرداری میکروسکوپ نیروی اتمی آشکار شد. نتایج پتانسیل، خواص ویسکوالاستیک سلولی را در جهت تکمیل مدول یانگ سلولی برای تشخیص حالات مختلف سلول‌ها نشان داد. این تحقیق روش جدیدی را برای تعیین کمیت خواص مکانیکی سلول‌ها توسط میکروسکوپ نیروی اتمی ارائه داده، که امکان بررسی رفتارهای بیومکانیکی

سلول‌های منفرد را از جنبه‌های مختلف فراهم کرده است.

ایتوری و همکاران [7] با بهره‌گیری از میکروسکوپ نیروی اتمی همراه با میکروسکوپ فلورسانس، بر اساس تغییرات زمانی به تعیین تغییرات سلول سرطانی سینه پرداخته‌اند. از روش تورفتگی سلولی برای تعیین تغییرات هم‌زمان مدول یانگ، حداکثر نیروی چسبندگی استفاده شده است. در نتیجه تحرک و چسبندگی سلول نیز تعیین شده است. اثرات درمان در چند نقطه زمانی (۶-۰ ساعت، ۲۴ ساعت و ۴۸ ساعت) اندازه‌گیری شد. در نهایت نتایج نشان داد که میکروسکوپ نیروی اتمی می‌تواند به طور مؤثر به عنوان یک ابزار تشخیصی برای نظارت بر تغییرات مورفو/نانو مکانیکی برگشت‌ناپذیر در سلول‌های سرطانی در طی مراحل اولیه درمان دارویی مورد استفاده قرار گیرد.

طاهری و فرجی [8] به استخراج نیرو و زمان بحرانی که هدف اصلی فاز اول جابه‌جایی نانو ذرات مبتنی بر میکروسکوپ نیروی اتمی می‌باشد، پرداخته‌اند. بررسی‌های صورت گرفته در فاز اول جابه‌جایی نانو ذرات و به صورت سه بعدی انجام شده است. نیرو و زمان بحرانی با مقایسه نیروهای اعمالی در هر سه جهت حرکت و نیروی برآیند، برای هر سه مدل اصطکاکی پرسون محاسبه شده. نتایج حاکی از کم‌ترین مقدار در مدل اصطکاکی سوم پرسون، با مقادیر ۹۳ نانو نیوتن برای نیروی بحرانی و ۷۸ میلی‌ثانیه برای زمان بحرانی بوده است.

میرزالو و همکاران [9] مدول یانگ بافت سرطان سینه MCF-7 را با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی و با اندازه‌گیری نیروی برهم‌کنش نمونه و انجام شبیه‌سازی استخراج کرده‌اند. نمودار عمق نیرو- فرورفتگی با میانگین‌گیری نتایج تجربی رسم شده است. مدول الاستیسیته بافت سرطان سینه با مدل‌های پیچیده‌ای مانند DMT، MD، BCP و SUN استخراج شده است. هندسه سلول نیز کروی در نظر گرفته شده است. با مقایسه نتایج تجربی و نظری و با تغییر مقدار مدول یانگ فرضی در مدل‌های تماس کروی، مدول یانگ بافت سرطانی بین ۳۰۰ تا ۴۰۰ پاسکال به دست آمده است.

به دلیل تغییرات ساختاری در سلول‌های سرطانی، از جمله بازسازی اسکلت سلولی و تغییرات در خواص چسبندگی راتر و همکاران [10] کیفیت ظاهری مکانیکی سلول‌های سرطانی را با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی مورد مطالعه قرار دادند. در نهایت، با استفاده از آزمایش‌های میکروبیولوژیکی مبتنی بر میکروسکوپ نیروی اتمی، خواص مکانیکی سلول‌های زنده در حوزه بدخیمی را تغذیه کردند. سلول‌های مورد مطالعه شامل سرطان سینه MCF-10A و سلول‌های سرطانی MDA-MB 231 بودند.

لی و همکاران [11] مکانیک تومور را در چندین سطح مورد مطالعه قرار داده‌اند تا به طور جامع اثرات مکانیک بر پیشرفت تومور را درک کنند. با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی، آن‌ها به طور هم‌زمان ساختارها و خواص مکانیکی سیستم‌های بیولوژیکی زنده را از مولکول‌ها و سلول‌ها تا نمونه‌های بافتی با وضوح فضایی بی‌سابقه توصیف کردند، و امکانات جدیدی برای درک فیزیک تومور فراهم کردند و به مطالعات سرطان کمک زیادی کردند. آن‌ها همچنین چالش‌ها و تحولات آینده را مورد بحث و بررسی قرار دادند.

کولکارنی و همکاران [12] از فرورفتگی میکروسکوپ نیروی اتمی با یک تیرک کروی برای مشخص کردن ویژگی‌های الاستیک و ویسکوالاستیک سلول‌های سرطان سینه مهاجم (MDA-MB-231) و غیر تهاجمی (MCF-7) که با فاکتور رشد تبدیل‌کننده بتا (TGF-β) درمان شده‌اند، استفاده کرده‌اند. همچنین از تصویربرداری کانفوکال برای بررسی ساختار اسکلت سلولی زیر غشایی سلول‌ها استفاده شده است. نتایج تغییرات قابل توجهی در مدول‌های هر دو نوع سلول پس از درمان ۲۴ ساعته با فاکتور رشد تبدیل‌کننده بتا را نشان داد. مدول برای MDA-MB-231 کاهش یافت در حالی که MCF-7 پاسخ سفت شدن را نشان داد.

حبیب نژاد کورایم و همکاران [13] بر روی یافتن خواص مکانیکی سلول سرطان پستان (MCF-7)، الاستیک و ویسکوالاستیک با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی تمرکز کرده‌اند. آن‌ها توپوگرافی و خواص ظاهری سلول MCF-7 را مورد مطالعه قرار داده، سپس نتایج آنالیز را با نتایج دیگر پژوهش‌ها مقایسه کرده‌اند تا از اعتبار اطمینان حاصل کنند. پس از تشخیص دقیق سلول‌های MCF-7، منحنی‌های نیرو- عمق نفوذ برای سی و یک سلول، هر کدام در سه نقطه مختلف، به دست آمد، ماژول الاستیسیته هر نقطه با استفاده از تئوری‌های هرتز و دیمیتریادیس محاسبه شده است. در مرحله بعد، ویسکوزیته و در نتیجه سختی و ویسکوزیته در اعماق فرورفتگی‌های مختلف اندازه‌گیری شده و در نهایت تابع خزش مناسب برای رفتار ویسکوالاستیک MCF-7 با استفاده از مدل کلوین-وویگت استخراج شد.

از آنجایی که سرطان یک بیماری آنتروپیک است، سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های طبیعی در سطحشان غشای بزرگ‌تری دارند، کورایم و همکاران [14] به بررسی تأثیر ضریب چین‌خوردگی سطح سلول خوش‌خیم سرطان سینه (MCF10A)

پرداخته‌اند. برای تعیین توپوگرافی سلول‌های MCF10 از ابزار میکروسکوپ نیروی اتمی استفاده شده است. سپس از تصاویر و نتایج به دست آمده برای استخراج آزمایشی ضریب چین‌خوردگی سلول‌ها استفاده شد. با اعمال این ضریب در مدل‌های تماس هرتز، دی‌ام‌تی و جی‌کاآر در حالت‌های الاستیک و ویسکوالاستیک، این مدل‌ها اصلاح‌شده‌اند و شبیه‌سازی سه مدل نشان داد که نتایج شبیه‌سازی با در نظر گرفتن چین‌خوردگی در محاسبات به نتایج تجربی نزدیک‌تر است. علاوه بر این، شبیه‌سازی جابه‌جایی سه‌بعدی در هر دو حالت الاستیک و ویسکوالاستیک با و بدون در نظر گرفتن چین‌خوردگی انجام شده است. در نهایت، نتایج برای بررسی اثرات چین‌خوردگی سطح سلول به نیروی بحرانی و زمان بحرانی لغزش و غلتش در تماس با بستر و نوک میکروسکوپ نیروی اتمی در مدل جابه‌جایی سه بعدی مقایسه شد.

کورایم و همکاران [15] به صورت مجزا به بررسی دو نوع متداول تیرک‌ها یعنی تیرک‌های وی- شکل و خنجری پرداخته‌اند. برای مدل‌سازی سختی تیرک وی- شکل، این تیرک به دو قسمت تقسیم شده است؛ قسمت اول مثلثی و قسمت دوم شامل دو تیر مورب مستطیلی است. سپس سختی هر قسمت به‌طور مجزا مدل شده و سختی نهایی محاسبه شده است. برای مدل‌سازی سختی تیرک خنجری نیز از همین روش استفاده شده و تیرک به دو قسمت مثلثی و مستطیلی تقسیم شده و سختی نهایی به دست آورده شده است. همچنین با استفاده از روش آنالیز حساسیت ای-فست به انتخاب مناسب نوع تیرک و پارامترهای آن پرداخته شده است. در انتها نشان داده شده است که تیرک خنجری برای جابه‌جایی ذرات بیولوژیکی مناسب‌تر است.

دنگ و همکاران [16] مزایا و معایب روش‌های مختلف مطالعه سلولی را با پیشرفت در استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی در تحقیقات سرطان مقایسه کرده‌اند. دلایل توجه آن‌ها به میکروسکوپ نیروی اتمی شامل توانایی تصویربرداری و مشاهده فراساختار سلول‌های زنده با وضوح اتمی در شرایط فیزیولوژیکی نزدیک، جمع‌آوری اطلاعات طیف‌سنجی نیرو و مطالعه خواص مکانیکی سلول‌ها است.

نورثکات و همکاران [17] تغییرات فیزیکی که باعث پیشرفت تومورها می‌شود را توضیح داده‌اند. آن‌ها همچنین در مورد روابط متقابل و درمان‌های نوظهور برای کاهش تنش‌های مکانیکی‌ای که سرطان را به بدخیمی می‌رسانند، بحث کردند.

طاهری [18] به بررسی مدل‌های اصطکاکی جدید در منیپولیشن دو بعدی بافت سرطانی معده پرداخته است. وی به منظور یافتن مطلوب‌ترین مقدار نیرو و زمان بحرانی در نانومنیپولیشن بافت سرطانی، با هدف کاوش سطح و به‌دست آوردن اطلاعات مربوط به بافت سرطانی معده با کمترین آسیب، شبیه‌سازی دو بعدی نانومنیپولیشن را انجام داده است. همچنین طاهری [19] هندسه‌های مختلف نانوذره طلا در جابه‌جایی فاز دوم منیپولیشن سه بعدی با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی را مورد مطالعه قرار داده است.

کورایم و رستگار [20] به توسعه منیپولیشن سه‌بعدی سلول‌های بیولوژیکی ویسکوالاستیک توسط میکروسکوپ نیروی اتمی بر اساس مدل‌های تماسی و کشش نوسانی پرداخته‌اند. کورایم و همکارانش [21] به توسعه و کاربرد مدل‌های تماس ویسکوالاستیک زبر در فاز اول منیپولیشن سه بعدی برای میکرو/نانو ذرات بیولوژیکی توسط میکروسکوپ نیروی اتمی پرداخته‌اند.

با توجه به مطالعات انجام شده، مشاهده می‌شود که روش‌های متفاوتی برای محاسبه مدول یانگ سلول‌های مختلف وجود دارد که از جمله مهم‌ترین آن‌ها استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی می‌باشد. در این پژوهش، با بهره‌گیری از میکروسکوپ نیروی اتمی و با استفاده از سه نوع تیرک مختلف با هندسه‌های مستطیلی (Rectangular) ، وی- شکل (V-shape) و خنجری (Dagger) به جابه‌جایی بافت سرطانی MCF10 پرداخته شده است. علاوه بر کار تجربی، به شبیه‌سازی نظری بافت سرطانی با استفاده از مدل تماسی هرتز پرداخته‌شده است.

نمودارهای ترسیمی حاصل از شبیه‌سازی‌های انجام شده، در نرم‌افزار متلب انجام شده است. همچنین به منظور محاسبه دقیق‌تر مدول الاستیسیته (یانگ)، به مقایسه نتایج حاصل از کار تجربی و تئوری پرداخته شده است. نوآوری این پژوهش صورت گرفته نسبت به دیگر پژوهش‌ها استفاده از سه نوع تیرک با هندسه‌های مختلف به منظور دستیابی به مدول الاستیسیته دقیق‌تر و اعمال نیروی کمتر به جهت عدم آسیب‌رسانی به بافت می‌باشد. تمامی داده‌ها در نرم‌افزار متلب شبیه‌سازی شده است.

مدل‌سازی

یکی از محدودیت‌های استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی، ناکارآمدی آن در داخل بدن است؛ اما با توجه به استفاده از تیرک و سوزن میکروسکوپ نیروی اتمی در مطالعات و اندازه مناسب

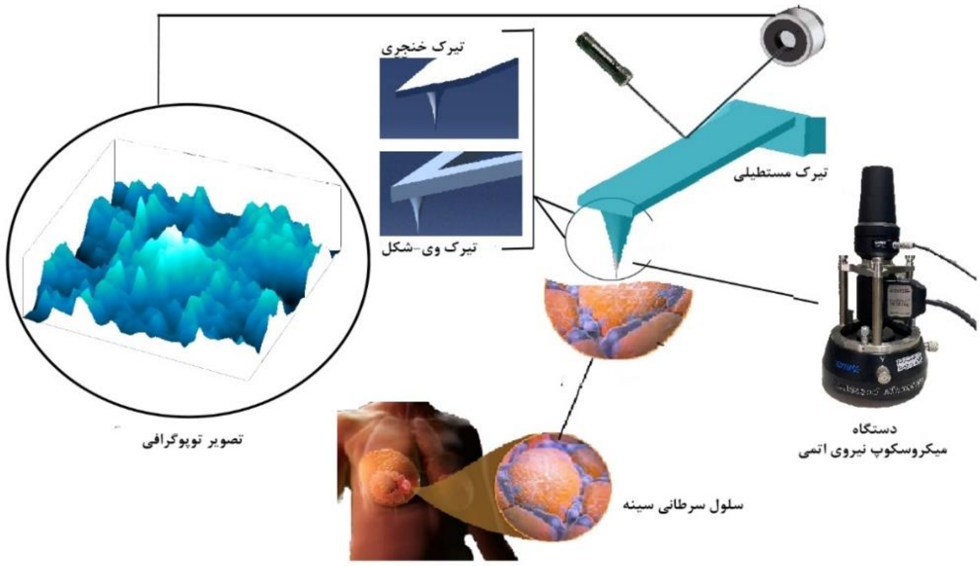
آن‌ها برای استفاده در بدن، امکان استفاده از این شبیه‌سازی‌ها در میکرو ربات‌های ساخته شده در آینده وجود دارد که موجب تشخیص و بهبود سریع برای انواع سرطان‌ها می‌شود. فرایند مورد استفاده در این مطالعه جابه‌جایی سلول سرطانی سینه با بهره‌گیری از میکروسکوپ نیروی اتمی با استفاده از سه نوع تیرک با هندسه‌های مستطیلی، وی- شکل و خنجری به‌منظور بررسی و تخمین محدوده مدول یانگ بافت سرطانی MCF10 می‌باشد. شکل (۱) روند فرایند جابه‌جایی را نشان می‌دهد. با توجه به تعریف مسئله، در این بخش ابتدا به بررسی کار تجربی و روند آماده‌سازی بافت سرطانی پرداخته شده، سپس به تفسیر انواع تیرک‌ها و روابط حاکم بر آن‌ها پرداخته شده است. در بخش نتایج، تصاویر و نمودارهای به دست آمده از میکروسکوپ نیروی اتمی و همچنین شبیه‌سازی نظری آورده شده است. در نهایت با مقایسه این نتایج، مقدار مدول یانگ بافت سرطان سینه محاسبه می‌شود.

کار تجربی و مراحل آماده‌سازی بافت

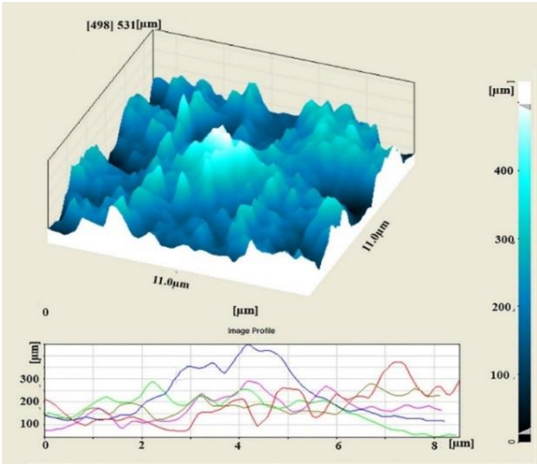
به‌منظور بررسی بافت سرطان سینه و تصویربرداری از آن با میکروسکوپ نیروی اتمی مراحل زیر انجام شده است:

۱. مرحله اول آماده‌سازی نمونه‌های بیولوژیکی: در این مرحله پس از جداسازی بافت از نمونه، ابتدا بافت شسته می‌شود. سپس نیم درصد از ماده تثبیت‌کننده (Glutaraldehyde) به مدت یک دقیقه بر روی سلول‌ها قرار می‌گیرد، سپس بافت مورد نظر سه بار و هر بار به مدت ۴ دقیقه با نمک شستشو داده می‌شود و پس از خشک شدن، ظرف حاوی بافت داخل دستگاه قرار می‌گیرد.

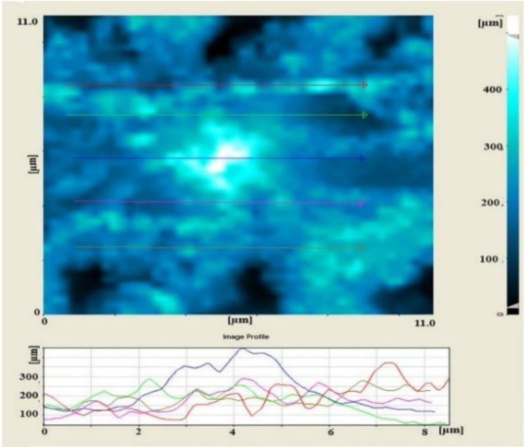
۲. مرحله دوم تصویربرداری از نمونه‌های بیولوژیکی: پس از قرار دادن لام در زیر میکروسکوپ نیروی اتمی، ارتفاع میکروسکوپ تنظیم شده و سپس تصویربرداری انجام می‌شود. تصویربرداری با بزرگ‌نمایی‌های مختلف به منظور تشخیص محل دقیق بافت و هندسه تقریبی آن انجام می‌شود. در این تحقیق از میکروسکوپ نیروی اتمی با تیرک‌هایی با هندسه‌های مستطیلی، وی-شکل و خنجری استفاده شده است. سوزن تیرک میکروسکوپ از سیلیکون تک کریستال ساخته شده است.



شکل ۱ فرایند جابه‌جایی با میکروسکوپ نیروی اتمی



(الف)



(ب)

شکل ۲ تصاویر توپوگرافی از بافت سینه: الف) تصویر سه بعدی بافت سینه، ب) تخمین هندسه بافت

انجام آزمایش‌ها با میکروسکوپ نیروی اتمی

پس از قرار دادن بافت مورد نظر در موقعیت خاص خود، یک کاوشگر برای شناسایی ویژگی‌های سطح پردازش می‌کند. سپس توسط سوزن دستگاه تصویری از سلول استخراج خواهد شد.

سپس، تصاویر پردازش شده به کامپیوتری که به میکروسکوپ نیروی اتمی متصل است منتقل می‌شود. تصاویر با استفاده از نرم‌افزار DME ذخیره و ضبط می‌شوند. حرکت سوزن بر روی نمونه موجب محاسبه نیروی وارد بر سلول و عمق نفوذ می‌شود. از نتایج مهم میکروسکوپ نیروی اتمی تصاویر توپوگرافی است، که شکل سلول را نشان می‌دهد. همان طور که در شکل (۲-الف) مشاهده می‌شود، تصویر سه بعدی توپوگرافی ثبت شده توسط میکروسکوپ برای سلول سرطانی MCF10 سینه آورده شده است.

با توجه به تصاویر ارائه شده توسط میکرو سکوپ نیروی اتمی در شکل (۲)، می‌توان مشاهده کرد که هندسه سلول بسیار پیچیده است؛ اما از آنجایی که در شبیه‌سازی‌ها به هندسه سلول نیاز است. از این جهت به‌منظور دستیابی به هندسه دقیق سلول می‌توان در نرم‌افزار DME به‌منظور میانگین‌گیری از ارتفاع سلول، خطوط یا محدوده‌هایی تعریف کرد؛ بنابراین مطابق شکل (۲-ب)، در این پژوهش به‌منظور ساده‌سازی شبیه سازی‌ها، هندسه بافت سرطانی سینه تقریبا برابر با شکل کروی در نظر گرفته می‌شود.

مدل‌سازی سختی انواع مختلف تیرک‌ها

تیرک‌های مورد استفاده در فرایند جابه‌جایی از سه هندسه مستطیلی، وی-شکل و خنجری تشکیل شده‌اند. سختی هر یک از آن‌ها در فضای دو بعدی و سه بعدی قابل محاسبه می‌باشد. در این بخش به منظور استفاده از سه هندسه مختلف تیرک برای تخمین مدول یانگ بافت سرطانی سینه، به بررسی سختی پیچشی و طولی در فضای دو بعد برای هر یک از تیرک‌های مستطیلی، وی شکل و خنجری پرداخته‌شده است. همچنین مشخصات هندسی تیرک‌های مستطیلی، وی-شکل و خنجری در جدول (۱) آورده شده است.

جدول ۱ مشخصات هندسی تیرک‌ها

شکل تیرک	مشخصات هندسی				
	طول (میکرومتر)	ضخامت (میکرومتر)	عرض (میکرومتر)	فاصله انتهای تیرک و نوک آن (میکرومتر)	نصف زاویه بین دو بازو (درجه)
مستطیلی	۲۲۵	۱	۴۸	۴	–
وی-شکل	۲۲۵	۱	۲۷	۴	۲۷
خنجری	۲۲۵	۱	۵۲	۴	۳۵

بررسی سختی تیرک مستطیلی

ساده‌ترین نوع تیرک‌ها، تیرک مستطیلی می‌باشد. معادلات سختی این مدل تیرک ساده می‌باشند. برای محاسبه سختی تیرک مستطیلی از روابط خیز تیر مستطیلی یک سر درگیر استفاده شده است. معادلات (۱) تا (۳) به ترتیب بیانگر سختی عمودی، پیچشی و جانبی تیرک مستطیلی می‌باشند [15].

$$K_Z = \frac{Ewt^3}{4(L-d)^3} \quad (۱)$$

$$K_\theta = \frac{Gwt^3}{3(L-d)} \quad (۲)$$

$$K_y = \frac{Ew^3t}{4(L-d)^3} \quad (۳)$$

در معادلات سختی، w عرض تیرک، L طول تیرک، t ضخامت تیرک، d فاصله نقطه وارد شدن نیروها و گشتاورها از سر تیرک و E مدول الاستیسیته می‌باشد.

بررسی سختی تیرک وی-شکل

تیرک وی-شکل به دو بخش مستطیلی و مثلثی و سختی هر قسمت محاسبه شده است. سختی نهایی با استفاده از اصل بر هم نهی نهایی محاسبه شده است. برای تعیین سختی تیرک‌های وی- شکل، کارهای تحقیقاتی نظری و تجربی زیادی انجام شده است، که می‌توان آن‌ها را در سه گروه مدل‌های نظری یا ابعادی، اندازه‌گیری انحراف استاتیک و اندازه‌گیری انحراف دینامیکی طبقه‌بندی کرد [22]. مدلی که اغلب برای تعیین ضریب سختی عمودی کنسول‌های وی-شکل استفاده می‌شود. توسط سابر به دست آمده است [23]. در معادلات (۴) تا (۱۱) ابتدا خیز مستطیلی و سپس مثلثی حساب شده و بعد از آن برآیندگیری انجام شده است. معادله (۱۱) سختی عمودی تیرک وی شکل را نشان می‌دهد [15].

$$L_1 = \frac{w}{\tan\alpha} \quad (۴)$$

$$L_2 = (L\tan\alpha - w)\cot\alpha \quad (۵)$$

$$w' = w\cos\alpha \quad (۶)$$

$$r = \frac{L_2\tan\alpha + (w' - d\sin\alpha)(1-v)\cos\alpha}{2-(1-v)\cos^2\alpha} \quad (۷)$$

$$Z_1 = \frac{6F_ZL_1}{Ew't^3}[\frac{(L_1-d)^2}{2} + d(L_1-d)(\ln\frac{d}{L_1} - 1) + L_1 d\ln\frac{L_1}{d}$$

(۸)

$$Z_2 = \frac{F_ZL_2^2}{Ew't^3\cos^2\alpha}[\frac{2L_2}{\cos\alpha} + 3(w'\cot\alpha - d\cos\alpha - r\sin\alpha)$$

(۹)

$$\theta_2 = \frac{3F_ZL_2(1-v)}{Ew't^3\cos^2\alpha}[\frac{w'}{\sin\alpha} - d - r\cot\alpha] \quad (۱۰)$$

$$K_Z = F_Z[Z_1 + Z_2 + q_2(\frac{w'}{\sin\alpha} - d)]^{-1} \quad (۱۱)$$

در معادلات فوق، d فاصله بین انتهای تیرک و نوک تیرک، υ نسبت پواسون، E مدول الاستیسیته، Fz نیروی عمودی اعمال شده به تیرک، t ضخامت تیرک و α نشان‌دهنده نیمی از زاویه بین دو بازو است. همچنین w عرض بازوها به‌موازات لبه سطح مبنا (عمود بر لبه بازو نیست) و L طول تیرک است که مستقیما از لبه مبنا به سمت رأس اندازه‌گیری می‌شود و موازی با بازو نیست. هازل و همکاران [22] معادله‌ای برای سختی پیچشی تیرک ارائه کرده‌اند که در گشتاور به‌جای نیرو به نوک تیرک اعمال می‌شود. همچنین تغییر زاویه به‌جای تغییر طول اندازه‌گیری می‌شود. معادله (۱۲) بیانگر سختی پیچشی است [15].

$$K_\theta = \frac{Et^3}{3(1+v)}[\frac{1}{\tan\alpha}\log\frac{w'}{d\sin\alpha} + \frac{L_2\cos\alpha}{w'} - \frac{3\sin2\alpha}{8}]^{-1}$$

(۱۲)

همچنین برای بیان سختی جانبی تیرک معادله (۱۳) با استفاده از روش تحلیلی تیموشنکو برای یک تیرک مثلثی ارائه شده است:

$$K_y = Et(\alpha - \sin\alpha\cos\alpha)[\ln(\frac{L}{d})]^{-1} \quad (۱۳)$$

که در آن $\alpha = \tan^{-1}(\frac{w}{L_1})$ می‌باشد.

بررسی سختی تیرک خنجری

به‌منظور محاسبه ضریب سختی عمودی این نوع تیرک‌ها، تیرک خنجری به دو بخش مثلثی و مستطیلی تقسیم شده و برای محاسبه خیز در راستای عمودی از معادلات مربوط به تیر مستطیلی استفاده شده است. در قسمت مثلثی مطابق رابطه (۱۵)، معادلات خیز و به دنبال آن شیب را می‌توان از رابطه (۱۶) استخراج نمود [15].

$$Z_1 = \frac{6F_ZL_1}{Ew't^3}[\frac{(L_1-d)^2}{2} + d(L_1-d)(\ln\frac{d}{L_1}-1) + L_1 d\ln\frac{L_1}{d} \quad (۱۴)$$

$$Z_2 = \frac{4F_ZL_2^3}{Ewt^3} + \frac{6F_Z(L_1-d)L_2}{Ewt^3} \quad (۱۵)$$

$$\theta_2 = \frac{6F_ZL_2^2}{Ewt^3} + \frac{12F_Z(L_1-d)L_2}{Ewt^3} \quad (۱۶)$$

در معادلات (۱۴) تا (۱۶)، با توجه به مشخصات هندسی تیرک‌ها روابط (۱۷) تا (۱۹) را داریم:

$$L_1 = \frac{w}{\tan\alpha} \quad (۱۷)$$

$$L_2 = (L\tan\alpha - w)\cot\alpha \quad (۱۸)$$

$$w' = w\cos\alpha \quad (۱۹)$$

بنابراین معادله (۲۰) بیانگر سختی عمودی تیرک خنجری می‌باشد:

$$K_Z = F_Z[Z_1 + Z_2 + \theta_2(L_1-d)]^{-1} \quad (۲۰)$$

سختی پیچشی و جانبی تیرک خنجری نیز همانند سختی عمودی محاسبه می‌شود؛ که روابط آن به ترتیب در معادلات (۲۱) تا (۲۹) آورده شده است. معادلات (۲۳) و (۲۹) به ترتیب سختی پیچشی و جانبی را نشان می‌دهند [15].

$$\phi_1 \frac{3T(1+v)}{Et^3\tan\alpha}\log\frac{L_1}{d} \quad (۲۱)$$

$$\phi_2 \frac{6L_2T(1+v)}{Ewt^3} \quad (۲۲)$$

$$K_\theta = \frac{T}{\phi_1+\phi_2} \quad (۲۳)$$

$$y_2 = \frac{4F_yL_2^3}{Ew^3t} + \frac{6F_y(L_1-d)L_2}{Ew^3t} \quad (۲۴)$$

$$\beta_2 = \frac{F_yL_2^2}{2EI} + \frac{F_y(L_1-d)L_2}{EI} \quad (۲۵)$$

$$y_1 = \frac{3F_y}{2tE\tan^3\alpha}(-\ln d - \frac{d}{2d}) + c_1 d + c_2 \quad (۲۶)$$

$$c_1 = \frac{-3F_y}{2tE\tan^3\alpha}(-\frac{1}{L_1} - \frac{d}{2L_1^2}) \quad (۲۷)$$

$$c_2 = \frac{-3F_y}{2tE\tan^3\alpha}(-\ln L_1 - \frac{d}{2L_1}) + \frac{3F_yL_1}{2tE\tan^3\alpha}(-\frac{1}{L_1} + \frac{d}{2L_1^2} \quad (۲۸)$$

$$K_Z = F_y[y_1 + y_2 + \beta_2(L_1-d)]^{-1} \quad (۲۹)$$

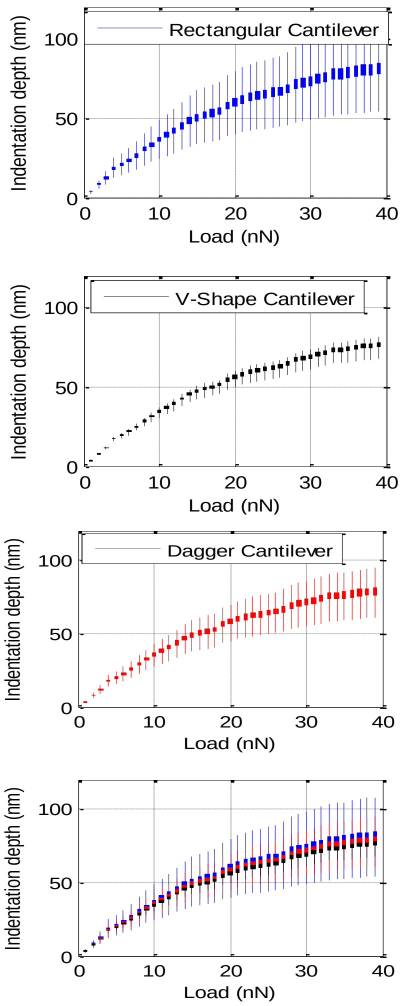
استخراج تجربی مدول یانگ

در این بخش به تخمین مدول یانگ بافت سرطانی MCF-10 با نتایج به دست آمده از آزمایش تجربی مبتنی بر میکروسکوپ نیروی اتمی با بهره‌گیری از سه هندسه تیرک مستطیلی، وی-شکل و خنجری پرداخته شده است همچنین به منظور اطمینان از نتایج به دست آمده به مقایسه نتایج حاصل از آزمایش‌ها و شبیه‌سازی‌های تئوری پرداخته شده است.

به منظور ارائه نمودار مربوط به نیرو-عمق نفوذ و نتایج حاصل از آزمایش‌های تجربی از نظریه مکانیک تماس هرتز استفاده شده است. محاسبه مدول یانگ به دو روش امکان‌پذیر است:

۱. با بهره‌گیری از نمودار نیرو-عمق نفوذ، نرم‌افزار MATLAB شیب خط برازش شده بیانگر مدول یانگ می‌باشد.
۲. به دست آوردن مدول یانگ در هر عمق نفوذ با بهره‌گیری از یک تابع برحسب عمق نفوذ و استفاده از فاکتورهای مدول یانگ میکروسکوپ نیروی اتمی، عمق نفوذ، شعاع تماس، زاویه سوزن، ضریب پواسون و شعاع کندشدگی سوزن.

مطابق شکل (۳)، نمودار نیرو-عمق نفوذ حاصل از جابه‌جایی سلول سرطان سینه برای هر سه هندسه تیرک شامل مستطیلی، وی-شکل و خنجری که در آن نیرو برحسب نانو نیوتن و عمق نفوذ سوزن برحسب نانومتر می‌باشد، نشان داده شده است. در طول بارگذاری‌ها، آزمایش‌ها پنج بار انجام شده و میانگین نتایج رسم شده است. علاوه بر رسیدن به مدول یانگ دقیق‌تر، دلیل استفاده از سه هندسه مختلف تیرک، انتخاب تیرک مناسب به جهت عدم تخریب بافت بوده است. با افزایش نیروی بارگذاری، عمق نفوذ افزایش می‌یابد. برای جلوگیری از تخریب بافت سلول سرطانی، باید متناسب با ذره بیولوژیکی و با در نظر گرفتن عمق فرورفتگی مجاز، بارگذاری مناسب انتخاب شود.



شکل ۳ نمودار نیرو–عمق نفوذ برای ۳ تیرک با هندسه‌های مستطیلی، وی–شکل و خنجری

برآورد مدول یانگ با شبیه‌سازی تیرک‌های مختلف

مدل تماسی هرتز ساده‌ترین نظریه مکانیک تماس می‌باشد، که در شبیه‌سازی‌ها مورد استفاده قرار گرفته است. در این بخش، داده‌های به دست آمده از شبیه‌سازی فرایند جابه‌جایی بافت سرطانی سینه با استفاده از تیرک‌های مستطیلی، وی–شکل و خنجری به منظور استخراج مدول یانگ سلول سرطانی MCF-10 مورد بحث قرار گرفته است.

شبیه‌سازی حاصل از تیرک مستطیلی

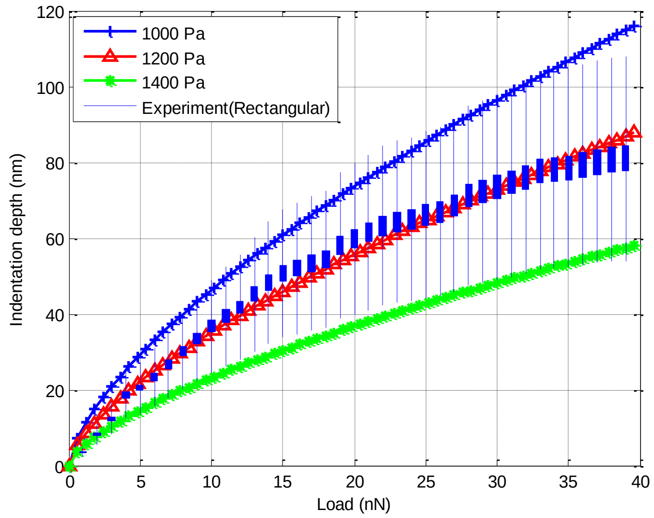
شکل (۴–الف) مدول یانگ سلول‌های سرطان سینه را با استفاده از تیرک مستطیلی استخراج می‌کند. محدوده انتخابی برای مدول یانگ بر اساس تحقیقات قبلی که با روش‌های دیگر انجام شده‌اند، انتخاب شده که در قسمت صحت‌سنجی به منظور اطمینان از صحت نتایج از این مراجع استفاده شده است. در این فرایند باید در نظر داشت که نتایج حاصل از کارهای تجربی به صورت میانگین و ثابت ترسیم می‌شوند. با در نظر گرفتن مدول‌های یانگ مختلف نتایج تئوری حاصل از هندسه‌های مختلف تیرک‌ها تغییر می‌کنند. در شکل (۴–الف)، محدوده ۱۰۰۰ تا ۱۴۰۰ پاسکال برای مدول یانگ بافت سرطانی سینه در تمامی معادلات تئوری در نظر گرفته شده است. نمودار به دست آمده از نتایج تجربی در تعداد زیادی از نقاط با نمودارهای به دست آمده از نتایج حاصل از شبیه‌سازی با تیرک مستطیلی مطابقت دارد. توضیح این نکته ضروری است که تیرک مستطیلی نسبت به تیرک وی–شکل و خنجری نیروی بیشتری به بافت وارد می‌کند و محدوده گسترده و با دقت کمتری از مدول را می‌تواند پیش‌بینی کند.

شبیه‌سازی حاصل از تیرک خنجری

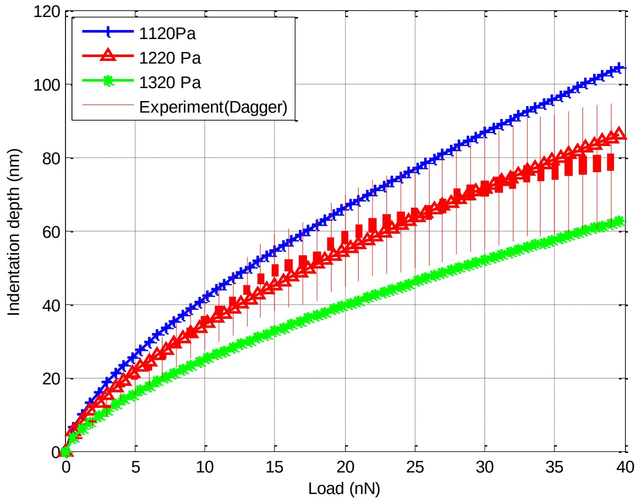
شبیه‌سازی‌های نظری و تجربی برای تیرک خنجری در شکل (۴–ب) نشان داده شده است. در شکل (۴–ب)، محدوده مدول یانگ برابر با ۱۱۲۰ تا ۱۳۲۰ پاسکال می‌باشد. همان طور که مشاهده می‌شود نمودار تجربی ما بین نمودارهای حاصل از شبیه‌سازی با تیرک خنجری در محدوده مدول یانگ فرض شده قرار گرفته است. تیرک خنجری نیروی کمتری نسبت به تیرک مستطیلی، در عین حال نیرویی بیشتر از تیرک وی–شکل به بافت وارد می‌کند؛ بنابراین مدول یانگ پیش‌بینی شده حاصل از شبیه‌سازی با تیرک خنجری دقت بیشتری نسبت به تیرک مستطیلی و دقت کمتری نسبت به تیرک وی–شکل خواهد داشت؛ که این موضوع با توجه به نمودارهای موجود در شکل (۴) قابل مشاهده است.

شبیه‌سازی حاصل از تیرک وی–شکل

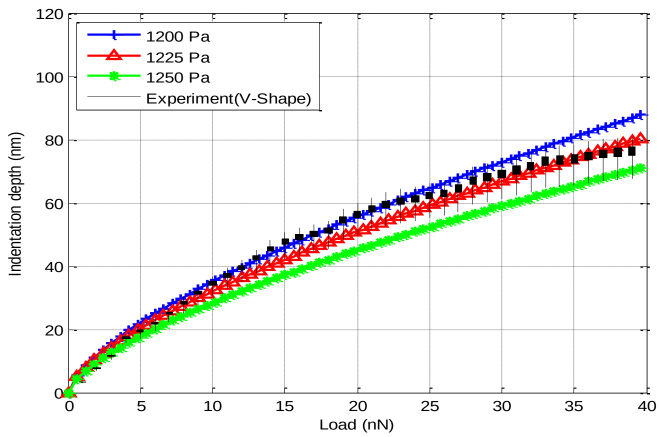
تیرک وی–شکل در شکل (۴–ج) برای استخراج مدول یانگ استفاده شده است. در شکل (۴–ج)، محدوده مدول یانگ برابر با ۱۲۰۰ تا ۱۲۵۰ پا سکال در نظر گرفته شده ا ست. همان طور که در شکل (۴–ج) مشاهده می‌شود، با تغییر مقدار محدوده مدول یانگ و ا ستفاده از تیرک وی– شکل م شاهده می شود که نمودار تجربی در محدوده کمتری از مدول یانگ، مابین نمودارهای حاصل از شبیه سازی قرار گرفته است. دلیل این امر را می‌توان این‌گونه بیان کرد که چون تیرک وی–شکل نیروی کمتری به بافت وارد می‌کند بنابراین محدوده کمتری برای مدول یانگ به ما می‌دهد و نتایج دقیق‌تری را می‌تواند برای مدول یانگ پیش‌بینی کند.



(الف)



(ب)

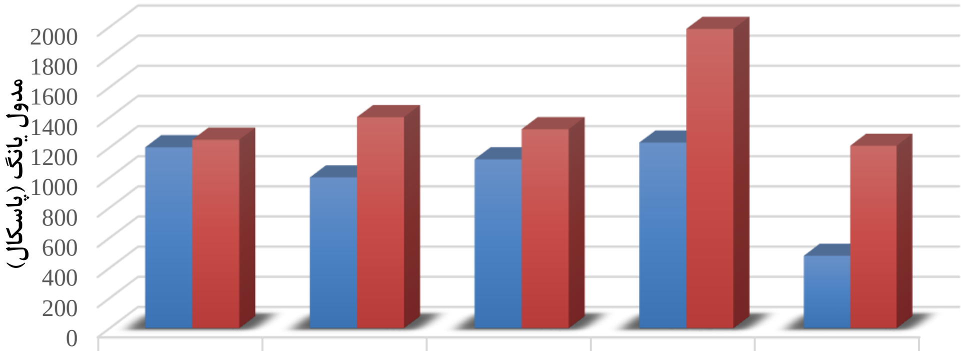


(ج)

شکل ۴ مقایسه تجربی و تئوری مدول یانگ بافت سرطانی سینه با استفاده از تیرک‌های مختلف: الف) مستطیلی، ب) خنجری و ج) وی–شکل

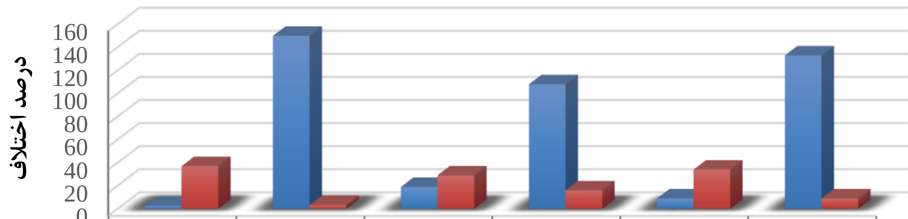
صحت‌سنجی پژوهش

هندسه تیرک وی-شکل نشان‌دهنده مدول یانگ دقیق‌تری نسبت به دو هندسه دیگر می‌باشد؛ بنابراین در این بخش به‌منظور بررسی داده‌های موجود، مقدار مدول یانگ به دست آمده در این تحقیق با تیرک وی-شکل با مراجع [5] و [24] مقایسه شده است. در تمامی نتایج از میکروسکوپ نیروی اتمی استفاده شده است. همان طور که از نتایج به دست آمده مشاهده شد با در نظر گرفتن تیرک وی-شکل در این مقاله نتایج تجربی به شکل دقیق‌تری در محدوده نتایج تئوری و بین مقادیر ۱۲۰۰ الی ۱۲۵۰ پاسکال قرار گرفته است. شکل‌های (۵) و (۶) به ترتیب به مقایسه مقادیر مینیمم و ماکزیمم مقدار و درصد اختلاف مدول یانگ بافت سرطانی سینه با در نظر گرفتن سایر پژوهش‌ها پرداخته است. همان طور که مشاهده می‌شود مقادیر مدول یانگ به دست آمده در این پژوهش در محدوده پژوهش‌های گذشته قرار دارد. یکی از دلایل تفاوت در مقادیر مدول یانگ، تفاوت در نوع تیرک استفاده شده در میکروسکوپ نیروی اتمی است. کاربرد تیرک وی-شکل به‌دلیل عدم آسیب‌رسانی به ذرات بیولوژیکی بسیار مهم است.



	مقاله موجود با تیرک وی-شکل	مقاله موجود با تیرک مستطیلی	مقاله موجود با تیرک خنجری	وانگ و همکارانش [۵]	لی و همکاران [۲۴]
مینیمم مدول یانگ	1200	1000	1120	1231/07	480
ماکزیمم مدول یانگ	1250	1400	1320	1985/72	1210

شکل ۵ نمودارهای صحت‌سنجی



	درصد اختلاف تیرک وی-شکل با مرجع ۵	درصد اختلاف تیرک وی-شکل با مرجع ۲۴	درصد اختلاف تیرک مستطیلی با مرجع ۵	درصد اختلاف تیرک مستطیلی با مرجع ۲۴	درصد اختلاف تیرک خنجری با مرجع ۵	درصد اختلاف تیرک خنجری با مرجع ۲۴
مینیمم مدول یانگ	2/5	150	19	108	9	133
ماکزیمم مدول یانگ	37	3/3	29	16	34	9

شکل ۶ درصد اختلاف نتایج

جمع‌بندی و نتیجه‌گیری

امروزه سرطان سینه یک بیماری شایع در زنان است که معمولا در مراحل اولیه هیچ علامتی ایجاد نمی‌کند، اما اگر به سرعت و به موقع تشخیص داده شود، شانس درمان موفقیت‌آمیز بیماران بسیار افزایش می یابد. روش های مختلفی برای تشخیص بافت‌های سرطانی وجود دارد که یکی از این راه‌ها بررسی مدول یانگ بافت است. برای استخراج مدول یانگ در بافت‌های بیولوژیکی روش‌های مختلفی وجود دارد که یکی از جدیدترین آن‌ها استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی است. در این تحقیق با استفاده از میکرو سکوپ نیروی اتمی، تصاویر سه بعدی از بافت سرطان سینه MCF-10 برای تخمین شکل هندسی بافت استخراج شده است. علاوه بر این، نمودارهایی از عمق نفوذ سوزن میکروسکوپ نیروی اتمی در بافت با توجه به نیروی اعمال شده به آن با استفاده از سه هندسه تیرک مستطیلی، وی-شکل و خنجری به‌منظور تعیین مدول یانگ به دست آمده است. هندسه بافت سلولی کروی فرض شده است. مدول یانگ بافت سرطانی MCF-10 با استفاده از بررسی نمودارهای حاصل از نتایج تجربی و مقایسه آن‌ها با شبیه‌سازی‌ها استخراج شده است. شبیه‌سازی‌ها برای هر سه هندسه تیرک و با استفاده از مدل تماسی هرتز انجام شده و نتایج به دست آمده نشان داده است، از آن جایی که تیرک وی-شکل نیروی کمتری به بافت وارد می‌کند، این امر باعث پیش‌بینی دقیق‌تری برای مدول یانگ بافت سرطانی سینه خواهد شد. محدوده مدول یانگ برای تیرک وی-شکل نسبت به دو هندسه دیگر دقیق‌تر به دست آمده است که منجر به تشخیص دقیق بافت‌های سرطانی و جداسازی بافت‌های سالم و سرطانی شود.

فهرست علائم

d	فاصله سوزن از سر تیرک
E	مدول الاستیسیته (یانگ)
F_z	نیروی عمودی اعمالی به تیرک
h	طول سوزن
K_y	سختی جانبی
K_z	سختی عمودی
K_θ	سختی پیچشی
L	طول تیرک
L_1	طول قسمت مثلثی تیرک
L_2	طول قسمت مستطیلی تیرک
t	ضخامت تیرک
w	عرض تیرک

علائم یونانی

α	زاویه سر تیرک
υ	ضریب پواسون

واژه نامه

میکروسکوپ نیروی اتمی	Atomic force microscopy
تیرک خنجری	Dagger Cantilever
تیرک مستطیلی	Rectangular Cantilever
تیرک وی-شکل	V-shape

تقدیر و تشکر

مراجع

[1] M. Taheri and m. mirzaluo, "Theoretical and Experimental Simulation of Young Modulus Extraction of Breast MCF-10 Cells Using Atomic Force Microscope," *Modares Mechanical Engineering*, vol. 22, no. 1, pp. 37-45, (2021). (in Persian)

[2] M. Taheri and M. Mirzaluo, "Experimental Extraction of Young's Modulus of MCF-7 Breast Cancer Cell Using Spherical Contact Models," *Amirkabir Journal of Mechanical Engineering*, vol. 53, no. 12, pp. 5769-5784, (2022). (in Persian)

[3] I. Guido, M. S. Jaeger, and C. Duschl, "Dielectrophoretic stretching of cells allows for characterization of their mechanical properties," *European Biophysics Journal*, vol. 40, no. 3, pp. 281-288, (2011).

[4] M. Taheri, H. faraji, and P. Karimi, "Manipulation of breast cell tissue with the aim of calculating Young's modulus, using Tatara contact theory and atomic force microscopy," *Journal Of Applied and Computational Sciences in Mechanics*, pp. -, (2023). (in Persian)

[5] Y. Wang et al., "Quantitative analysis of the cell-surface roughness and viscoelasticity for breast cancer cells discrimination using atomic force microscopy," Scanning, vol. 38, no. 6, pp. 558-563, (2016).

[6] M. Li, L. Liu, N. Xi, and Y. Wang, "Atomic force microscopy studies on cellular elastic and viscoelastic properties," Science China Life Sciences, vol. 61, no. 1, pp. 57-67, (2018).

[7] J. Iturri, A. Weber, A. Moreno-Cencerrado, M. D. Vivanco, R. Benítez, S. Leporatti, J. L. Toca-Herrera, "Resveratrol-induced temporal variation in the mechanical properties of MCF-7 breast cancer cells investigated by atomic force microscopy, " *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 20, no. 13, 3275, (2019). https://doi.org/10.3390/ijms20133275

[8] M. Taheri and H. Faraji, "Extraction of force and critical time of three-dimensional manipulation of colon cancer tissue with different models of Persson friction," *Journal of Solid and Fluid Mechanics*, vol. 12, no. 6, pp. 113-123, 2023. (in Persian)

[9] M. Mirzaluo, F. Fereiduni, M. Taheri, and M. Modabberifar, "Experimental extraction of Young’s modulus of MCF-7 tissue using atomic force microscopy and the spherical contact models," *European Biophysics Journal*, vol. 52, no. 1, pp. 81-90, 2023.

[10] J. Rother, H. Nöding, I. Mey, and A. Janshoff, "Atomic force microscopy-based microrheology reveals significant differences in the viscoelastic response between malign and benign cell lines," *Open Biol*, vol. 4, no. 5, p. 140046, 2014.

[11] M. Li, N. Xi, Y.-c. Wang, and L.-q. Liu, "Atomic force microscopy for revealing micro/nanoscale mechanics in tumor metastasis: from single cells to microenvironmental cues," *Acta Pharmacologica Sinica*, vol. 42, no. 3, pp. 323-339, 2021.

[12] A. H. Kulkarni, A. Chatterjee, P. Kondaiah, and N. Gundiah, "TGF-β induces changes in breast cancer cell deformability," *Phys Biol*, vol. 15, no. 6, p. 065005, 2018.

[13] M. H. Korayem, Y. H. Sooha, and Z. Rastegar, "MCF-7 cancer cell apparent properties and viscoelastic characteristics measurement using AFM," *Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering*, vol. 40, no. 6, p. 297, 2018.

[14] M. H. Korayem, S. Shahali, and Z. Rastegar, "Experimental determination of folding factor of benign breast cancer cell (MCF10A) and its effect on contact models and 3D manipulation of biological particles," *Biomech Model Mechanobiol*, vol. 17, no. 3, pp. 745-761, 2018.

[15] M. Habibnejad Korayem, S. Dehghani Ghahnaviyeh, M. Ghasemi, and M. Taheri, "Effect of different geometrical parameters of atomic force microscope cantilevers in critical force and time based on manipulation with applying EFAST sensitivity analyses," *Modares Mechanical Engineering*, vol. 15, no. 1, pp. 310-316, 2015. (in Persian)

[16] X. Deng, F. Xiong, X. Li, B. Xiang, Z. Li, X. Wu, C. Guo, X. Li, Y. Li, G. Li, W. Xiong, and Z. Zeng, "Application of atomic force microscopy in cancer research," *Journal of Nanobiotechnology*, vol. 16, pp. 1-15, 2018. https://doi.org/10.1186/s12951-018-0428-0

[17] J. M. Northcott, I. S. Dean, J. K. Mouw, and V. M. Weaver, "Feeling Stress: The Mechanics of Cancer Progression and Aggression," *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, Review vol. 6, (2018).

[18] M. Taheri, "Investigation of New Friction Models in Two-Dimensional Manipulation of Gastric Cancer Tissue," *Journal Of Applied and Computational Sciences in Mechanics*, vol. 35, no. 2, pp. 1-16, 2023. (in Persian)

[19] M. Taheri, "Investigation of different geometry of gold nanoparticles in the displacement of the second phase of three-dimensional manipulation using an AFM," *Iranian Journal of Manufacturing Engineering*, vol. 9, no. 8, pp. 1-11, 2022. (in Persian)

[20] M. Habibnejad Korayem and Z. Rastegar, "Development of 3D manipulation of viscoelastic biological cells by AFM based on contact models and oscillatory drag," *Mechanics of Advanced Materials and Structures*, vol. 28, no. 24, pp. 2572-2584, 2021.

[21] M. H. Korayem, M. Mozafari, Y. H. Sooha, and Z. Rastegar, "Development and application of rough viscoelastic contact models in the first phase of 3D manipulation for biological micro-/nanoparticles by AFM," *Archive of Applied Mechanics*, vol. 91, no. 9, pp. 3739-3753, 2021.

[22] M. H. Korayem and M. Zakeri, "The effect of off-end tip distance on the nanomanipulation based on rectangular and V-shape cantilevered AFMs," *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, vol. 50, no. 5, pp. 579-589, 2010.

[23] J. E. Sader and C. P. Green, "In-plane deformation of cantilever plates with applications to lateral force microscopy," *Review of Scientific Instruments*, vol. 75, no. 4, pp. 878-883, 2004.

[24] Q. Li, G. Y. Lee, C. N. Ong, and C. T. Lim, "AFM indentation study of breast cancer cells," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 374, no. 4, pp. 609-613, 2008.